

BULLETIN No. 9 OF THE DEPARTMENT OF SURGERY
UNIVERSITY OF LUND, 221 85 LUND

1976

TAUROCHOLATOMSÄTTNINGEN VID NÅGRA GASTROINTESTINALA
SJUKDOMSTILLSTÅND.

ERIK STAHL

TAUROCHOLATOMSÄTTNINGEN VID NÅGRA
GASTROINTESTINALA SJUKDOMSTILLSTÄND

ERIK STÅHL
MED.LIC. VG.

AKADEMISK AVHANDLING SOM FÖR AVLÄGGANDE
AV MEDICINE DOKTORSEXAMEN VID MEDICINSKA
FAKULTETEN VID UNIVERSITETET I LUND
KOMMER ATT OFFENTLIGEN FÖRSVARAS I
FÖRELÄSNINGSSAL 3, LASARETTET I LUND
FREDAGEN DEN 18 JUNI 1976 KL. 09.15.



Från Kirurgiska kliniken
Lunds Universitet, Lund.

TAUROCHOLATOMSÄTTNINGEN VID NAGRA GASTROINTESTINALA
SJUKDOMSTILLSTÄND

av

Erik Ståhl

Lund 1976

Denna avhandling grundar sig på följande artiklar:

- I. Ståhl, E. & Arnesjö, B.
Taurocholate metabolism in man.
Scand. J. Gastroent. 1972, 7, 559-566.
- II. Arnesjö, B. & Ståhl, E.
Taurocholate metabolism in patients with cholesterol
gallstones.
Scand. J. Gastroent. 1973, 8, 369-375.
- III. Arnesjö, B. & Ståhl, E.
Taurocholate metabolism after truncal vagotomy and
pyloroplasty or antral resection.
Scand. J. Gastroent. 1974, 9, 601-606.
- IV. Arnesjö, B., Bodvall, B. & Ståhl, E.
Bile salt pattern of gallbladder and hepatic bile in
patients with and without cholesterol gallstones.
Acta Chir. Scand. 1975, 141, 135-138.

I texten kommer dessa arbeten att betecknas med ovan
angivna romerska siffror.



INNEHALLSFÖRTECKNING.

Inledning	4
Material	7
Metoder	9
Taurocholatomsättningen hos friska individer . .	13
Gallsaltsmodifikationer som etiologisk faktor till gallstenssjukdom	17
Taurocholatomsättningen efter truncal vagotomi med pyloroplastik eller antrumresektion	24
Gallstensetiologisk diskussion	27
Sammanfattning	30
"Acknowledgements"	32
Referenser	33

INLEDNING.

Gallsyrornas struktur, omsättning och betydelse i organismen har varit föremål för intensiva studier under de senaste årtiondena. Resultaten av dessa studier finns sammanfattade i ett flertal översiktsartiklar (9, 10, 39, 49, 83).

Gallsyror bildas i levern från kolesterol, utsöndras via gallan till tarmen, återresorberas till största delen i distala tunntarmen och transporteras via portablodet åter till levern. Detta resulterar i en pool av gallsyror, som cirkulerar 6-8 ggr/dygn i det s.k. enterohepatiska kretsloppet. Den totala gallsyrapoolen består normalt av 2,5-4,5 g gallsyror och hålles konstant till sin storlek genom en daglig nysyntes av 0,3-0,6 g gallsyror, vilket kompenserar förlusterna via avföringen.

I levern syntetiseras de primära gallsyrorna cholsyra och chenodeoxycholsyra från kolesterol (9, 23, 66). Gallsyrasyntesen i levern styres genom en negativ feed-back-mekanism av den mängd gallsyror, som via portablodet återföres till levern (66). Under förutsättning att tillgången på kolesterol är tillräcklig, synes denna feed-back-mekanism huvudsakligen inverka på den enzymaktivitet som svarar för 7- α -hydroxyleringen av kolesterol - det första steget i gallsyrasyntesen (66, 80).

Gallsyrorna utsöndras till gallan efter konjugering med aminosyrorna glycin och taurin, normalt i förhållande 2-3:1. Nysyntetiserade gallsyror liksom okonjugerade gallsyror, som återförts till levern från tarmen, överföres i levercellen till CoA-estrar, varefter de under inverkan av mikrosomala enzymer och flera co-faktorer konjugeras till respektive aminosyra med en peptidbindning (51, 81).

Gallsyrorna har många funktioner:

1. Tillsammans med lecitin bildar de i gallan blandmiceller, som tjänstgör som transportörer för kolesterol och andra amfipata metaboliter som t.ex. bilirubin.

2. I tarmen deltagar gallsyrorna i digestionen och absorptionen av fetter, genom att de katalyserar pancreasenzymernas lipolytiska funktioner samt bildar blandmiceller med produkterna av denna lipolys. Bildningen av en sådan micellär lösning är väsentlig för absorptionen av fetter, fettlösliga vitaminer och kolesterol.

3. Gallsyrorna reglerar ett flertal metaboliska processer i tunntarmsmucosan och i levern (10).

4. De utgör den väsentliga utsöndringsformen för kolesterol (26).

5. De har betydelse för natrium- och vattenabsorptionen i colon och verkar därigenom som naturliga laxantia (63, 64).

Under passagen i det enterohepatiska kretsloppet kommer gallsyrorna i kontakt med tarmbakteriefloran och kan genom bakteriell inverkan genomgå ett flertal kemiska modifieringar:

1. Genom dekonjugering bildas fria gallsyror.

2. Genom 7- α -dehydroxylering bildas sekundära gallsyror - av cholsyra bildas deoxycholsyra och av chenodeoxycholsyra lithocholsyra.

3. Genom oxidation, reduktion och epimerisation bildas gallsyrametaboliter som utsöndras via avföringen (4, 5, 6, 8, 24, 55).

Merparten av gallsyrorna absorberas under normala förhållanden aktivt i distala ileum. Fria gallsyror och i viss mån även glycykonjugerade gallsyror kan dock även absorberas passivt högre upp i tunntarmen. En viss absorption av bakteriellt degraderade gallsyror sker i proximala colon. Genom 7- α -dehydroxylering bildad deoxycholsyra absorberas från tarmen och ingår som en väsentlig del av den normala gallsyrapoolen. Lithocholsyra, den sekundära gallsyran till chenodeoxycholsyra, är en ytterst toxisk substans, som vid peroral tillförsel till försöksdjur har visats ge skador på både leverparenchym och gallvägsendotel. Man har tidigare ansett att lithocholsyra på grund av sin

svårslöslighet i vatten endast i ringa utsträckning absorberas i tarmen. Cowen et al. har emellertid nyligen visat att lithocholsyra har ett icke obetydligt enterohepatiskt kretslopp. Lithocholsyrapoolen är dock liten på grund av att absorberad lithocholsyra i levern till största delen genomgår sulfatering före utsöndringen i gallan, och att lithocholsyra i sulfaterad form ej kan återresorberas i tarmen (19, 20).

Sekundära gallsyror kan hos människan ej rehydroxyleras i levern (9).

Ett flertal bakteriearter har förmågan att kemiskt förändra gallsyror. Vad gäller dekonjugering och 7- α -dehydroxylering anses hos homo anaeroba stammar av bakteroides och bifidusbakterier vara de kvantitativt viktigaste (4, 5, 6, 88).

Vid ett flertal gastrointestinala sjukdomstillstånd är gallsyrametabolismen patologiskt förändrad. Genesen till kolesterolgallsten anses vara rubbningar i gallsyraomsättningen ledande till förändrade löslighetsförhållanden för kolesterol i gallan. Patienter med ökade gallsyraförluster på grund av inflammatorisk tarmsjukdom eller som följd av tunntarmsresektion har minskad gallsyrapool samt en påvisad ökad risk för bildning av kolesterolgallsten (37, 38, 50).

Avsikten med föreliggande arbete har varit att utarbeta en teknik för att studera omsättningen av en primär gallsyra - taurocholsyra - och att därefter undersöka gallsyraomsättningen på patienter med gallstenssjukdom och på patienter med ökad risk för gallstensbildning.

MATERIAL.

Samtliga studier har utförts på människa genom analyser på galla eller duodenalinhåll.

Tabell I. Alder och könsfördelning hos undersökta individer.

Delarbete	Antal	♀	♂	Alder
I	13	3	10	22-38
II	10	6	4	26-61
III	8	2	6	29-55
IV	31	17	14	25-58

Ålders- och könsfördelningen i undersökningsmaterialen framgår av tabell I. Antalet undersökta personer är lågt i såväl kontrollgruppen (I) som i de olika patientgrupperna (II-IV). Orsaken till detta är, att undersökningarna varit såväl tids- som kostnadskrävande. Genomgående är dock spridningen av resultaten inom de olika grupperna liten, och då den statistiska signifikansen för de relevanta resultaten är hög, har antalet undersökta individer ansetts tillräckligt.

Av samma skäl har det ej varit möjligt att få kontroll- och patientmaterial helt överensstämmande i fråga om ålder och kön. Fischer et al. har kunnat påvisa vissa könsskillnader vad beträffar gallsyrasammansättningen i gallblåsegalla från gallstenspatienter (32). Några sådana könsskillnader har ej kunnat påvisas i vårt material. De skillnader Fischer beskriver har ej heller betydelse i fråga om taurocholatets omsättning och kemiska transformation.

Samtliga studier av taurocholatomsättningen (I-III) har genomförts ambulant. Försökspersonerna har under provtagningstiden ätit normalkost för att såvitt möjligt upprätthålla fysiologiska förhållanden. Alla försökspersoner har varit fullt informerade och frivilligt deltagit i undersökningarna.

Metoden har godkänts av Isotopnämnden vid Medicinska Fakulteten, Lunds Universitet.

Proverna i delarbete IV har erhållits genom galluppsamling under pågående elektiv operation för ulcus- respektive gallstenssjukdom.

Som spårämne vid studier av taurocholatomsättningen har använts radioaktivt dubbelmärkt taurocholat - ^{35}S -tauro-7- ^3H -cholat - syntetiserad enligt Normans metod (71) vid Medicinsk Kemiska Institutionen, Lunds Universitet.

Till 4 normalpersoner har givits ^{35}S -taurin.

METODER.

Vid undersökning av taurocholatomsättning (I-III) fick försökspersonerna ^{35}S -tauro-7- ^3H -cholat till en sammanlagd mängd av högst 40 mg och i en radioaktiv dos av högst 10 μCi av vardera isotopen blandat i en fettrik standardmåltid. Under de följande 7 dagarna gjordes duodenalintubationer vid 4-5 tillfällen. Gallblåsetömningen stimulerades med en fettrik standardmåltid, varefter duodenalsaft uppsamlades under 30 minuter. 5 ml duodenalsaft togs för analys, resten gavs tillbaka via sonden.

I delarbete IV samlades galla för analys genom peroperativ punktion av gallblåsa och ductus hepaticus communis.

Gallsyrorna extraherades ur duodenalinnehållet med metanol-aceton (1:1 v/v), vilket gav fullständig extraktion av såväl konjugerade som okonjugerade gallsyror. Metoden har fortlöpande testats genom tillsats av kända mängder gallsyror.

De olika gallsyrorna har därefter separerats med tunn-skiktskromatografi i kiselgel enligt standardmetoder utarbetade av bl.a. Hofman och Eneroth (30, 48). En nackdel med tunn-skiktskromatografisk separation av gallsyror är svårigheten att separera deoxycholat från chenodeoxycholat.

Kvantitativ bestämning av gallsyrorna har gjorts enligt hydroxy-steroid-dehydrogenasmetoden, ursprungligen beskriven av Iwata och Yamasaki (52), modifierad för tarminnehåll av Turnberg och Anthony-Mote (91) och av Bruusgaard (13). Deoxycholat har bestämts med Bruusgaards salicylaldehydmetod (13). Känsligheten hos dessa metoder är ej lika hög som vid gaskromatografisk bestämning av gallsyror. Kontrollförsök vid vårt laboratorium har dock givit standardkurvor lineära mot 0 vid gallsyrakoncentrationer avsevärt lägre än de i duodenalinnehåll hos människa.

Metoden för beräkning av gallsyrapoolens kinetik, d.v.s. dess omsättningshastighet, storlek, förluster och tillförsel av nysyntetiserad gallsyra har ursprungligen beskrivits av Lindstedt (54). Efter tillförsel av en spärmängd

radioaktivt märkt gallsyra följes dess elimination genom upprepade provtagningar. Under förutsättning att gallsyrapoolen är konstant till sin storlek och att spårämnet är homogent blandat i den, följer gallsyrans elimination första ordningens kinetik enligt formeln:

$$y = y_0 \cdot e^{-Kt}$$

y = spec. radioaktivitet vid tiden t

y_0 = spec. radioaktivitet vid tiden 0

t = tid i dagar

K = eliminationskonstant

Halveringstiden $T_{1/2} = \frac{\ln 2}{K}$

Gallsyrapoolens storlek beräknas enligt formeln:

$$\text{pool size} = \frac{\text{dpm}_{\text{adm}}}{\text{spec.akt.}_0}$$

dpm_{adm} = given dos

spec.akt._0 = spec.radioaktivitet vid tiden 0.

Lindstedt bestämde cholsyrapoolens storlek och omsättnings-hastighet efter intravenös ingift av ^{14}C -märkt cholsyra och beräknade därefter även poolstorleken för chenodeoxy-cholsyra och deoxycholsyra med ledning av den andel av den totala mängden gallsyra, som utgjordes av dessa gall-syror vid kvantitativ bestämning av de skilda gallsyrorerna i duodenalinnehållet. Härvid förutsattes att samtliga gallsyror hade en ensartad metabolism, d.v.s. lika stor omsättnings- och synteshastighet. Även senare forskargrup-per har efter ingift av en märkt gallsyra försökt beräkna inte enbart denna gallsyras kinetik och poolstorlek utan även dragit slutsatser av den totala gallsyrapoolens sam-mansättning och omsättning. Det är dock nu väl känt att chenodeoxycholsyra har en väsentligt långsammare omsätt-ningshastighet än cholsyra (24, 96). Deoxycholsyra, som är en sekundär gallsyra bildad genom bakteriell metabo-lisering av cholsyra i tarmen, har också en kinetik som är skild från cholsyrans (44). Hofman och medarbetare har i modellförsök och med ledning av data från kinetiska gall-syrastudier efter ingift av olika radioaktivt märkta gall-

syror undersökt hur stora fel, som erhålles, då man med ledning av en studerad gallsyra söker beräkna även den totala gallsyrapoolens sammansättning och omsättning. Man visar att felen blir minst om märkt cholsyra användes som spårämne och avsevärt större vid ingift av märkt taurocholsyra, men att beräkningar av andra gallsyrores omsättning än den direkt undersökta är behäftade med så stora fel att de ej kan anses säkra (51).

I föreliggande arbete har endast taurocholatpoolens omsättning studerats. Efter extraktion och separation av de olika gallsyrorerna från tarminnehållet har ^3H - respektive ^{35}S -radioaktiviteten i de skilda gallsyraklasserna bestämts i en Nuclear Chicago scintillationsräknare. För quench-korrektion användes "external standard ratio" sedan detta förfarande testats genom tillsatser av "internal standards".

Regressionslinjer liksom korrelationskoefficienter för eliminationen av specifik ^3H -radioaktivitet i taurocholsyrafraktionen har beräknats med hjälp av en Olivetti Program kalkylator varefter poolens storlek och omsättning beräknats. Som kontroll har taurocholsyraomsättningen även bestämts med ledning av ^{35}S -eliminationen varvid överensstämmande resultat beträffande poolstorlek erhållits.

Taurocholatpoolens dekonjugerings- och 7- α -dehydroxyleringshastighet har beräknats enligt den metod som beskrives i delarbete I. Vid varje cirkulation i det enterohepatiska kretsloppet genomgår en andel av taurocholatpoolen bakteriell dekonjugering och 7- α -dehydroxylering. På grund av dekonjugering av ^{35}S -tauro-7- ^3H -cholat sker en snabbare elimination av ^{35}S - än ^3H -radioaktivitet från gallsyrapoolen. Regressionslinjer för såväl ^{35}S - som ^3H -radioaktivitet i den gemensamma taurocholsyra- och taurodeoxycholsyrafraktionen beräknades därför och eliminationen befanns följa första ordningens kinetik. Skillnaden mellan eliminationskonstanterna för ^{35}S - och ^3H -radioaktiviteterna kunde därför nyttjas som ett mått på dekonjugeringshastigheten.

Det faktum att eliminationen av ^{35}S -radioaktivitet följer första ordningens kinetik talar för att radioaktivt taurin, frigjort genom dekonjugering ej efter återresorption i nämnvärd utsträckning använts vid konjugering av cholsyra

i levern. Detta konfirmeras i separata försök i vilka 10 μCi ^{35}S -taurin peroralt tillfördes 4 friska försökspersoner. Signifikant mängd ^{35}S -radioaktivitet konjugerad till gallsyra kunde ej påvisas.

Taurin absorberas endast i ringa grad intakt från distala tunntarmen (53). Vid höggradig bakteriell aktivitet i proximala tunntarmen kan dock stora mängder taurin frisättas och efter resorption utnyttjas för gallsyrakonjugering i levern. I sådana fall erhålles med den aktuella metoden ett falskt för lågt mätvärde på dekonjugeringshastigheten.

Vid 7- α -dehydroxylering sker en överföring av ^3H -radioaktivitet från taurocholsyrafraktionen till tauro- eller glycodeoxycholsyrafraktionerna. 7- α -dehydroxyleringshastigheten bestämdes genom att för varje undersökningsfall beräkna andelen av den totala ^3H -radioaktiviteten som återfanns i deoxycholsyrafraktionerna och därefter beräkna regressionslinjen för dessa värden. God linearitet förelåg.

I arbete I-III användes Student's T-test vid jämförelse mellan de olika grupperna. I delarbete IV var materialet ej normalfördelat varför Wilcoxon's test användes.

TAUROCHOLATOMSÄTTNINGEN HOS FRISKA INDIVIDER.

Sedan Lindstedt 1957 beskrev gallsyrapoolens sammansättning och omsättning hos friska individer efter tillförsel av ^{14}C -cholsyra har poolbestämningar på normalpersoner utförts av många olika forskare (39, 43, 45, 54). Studium av de kemiska modifieringar som de konjugerade primära gallsyror genomgår i sin kontakt med tarmbakterier i det enterohepatiska kretsloppet har dock ej kunnat ske förrän Norman 1970 gav 5 gallstenspatienter radioaktivt dubbelmärkt cholsyra med ^{14}C -märkning i såväl gallsyraskelettet som i glycin-delen (72). Analyserna skedde på galla uppsamlad i samband med cholecystectomi, men då dessa undersökningar utfördes på gallstenspatienter gav de ej säkra upplysningar om gallsaltsmodifieringar hos normalpersoner.

Garbutt studerade 1970 de bakteriella modifieringarna av taurocholat hos 18 patienter med tunntarmssjukdom och hos 4 normalpersoner (35). Som spårämne användes ^{14}C -märkt taurocholat, dock ej dubbelmärkt gallsyra, varför någon numerisk bestämning av dekonjugeringsgraden ej kunde utföras. Samtidigt med att undersökningarna vid vårt laboratorium utförts har Alan F. Hofmann och medarbetare med användande av dubbelmärkta gallsyror gjort en serie undersökningar av de olika gallsyrorernas metabolism och kinetik hos friska individer (43, 44, 45).

I delarbete I beskrives taurocholatomsättningen hos friska försökspersoner. Efter tillförsel av radioaktivt dubbelmärkt taurocholat ^{35}S -tauro- ^{73}H -cholat, bestäms taurocholatpoolens omsättningshastighet, nysyntesen av taurocholat samt dekonjugerings- och 7- α -dehydroxyleringsgraden under cirkulationen i det enterohepatiska kretsloppet.

13 friska frivilliga försökspersoner, 3 kvinnor och 10 män i åldrarna 22-38 år undersöktes. 9 av försökspersonerna erhöll dubbelmärkt taurocholat för studium av taurocholatpoolen. 4 av försökspersonerna fick ^{35}S -taurin för kontroll av ett eventuellt återutnyttjande av taurin.

Duodenalinnehåll uppsamlat under 30 minuter efter tillförsel av testmåltid innehöll genomsnittligen $17,4 \pm 15,6$ mmol gallsalt/liter. Glycin/taurinkvoten genomsnittligen $1,5 \pm 0,8$, 3 OH/20H-kvoten $1,0 \pm 0,3$ och cholsyra/deoxycholsyrakvoten $2,0 \pm 1,0$. Dessa värden är i god överensstämmelse med andra forskares fynd (39). Bestämningen av koncentration gallsyra i duodenalinnehåll torde ge värdefull information först om provuppsamling sker fraktionerat och under längre tid än vad här varit fallet. Under de första 30 minuterna efter tillförsel av provmåltid eller cholecystokinin erhålles hos alla fastande individer med bevarad gallblåsefunktion en topp i duodenalinnehålls gallsyrakoncentration beroende på gallblåsans tömning. Längre uppsamlingstid och fler provtagningar innebär emellertid att en större andel av gallsyrapoolen tages bort, vilket ger ökat fel vid bestämning av gallsyrapoolens storlek.

Glycin/taurinkvoten var i vårt material något lägre än vad som i allmänhet anges (31, 36, 62, 84). Detta kan förklaras av skillnader i kostvanor mellan olika undersökta grupper.

3 OH/2 OH-kvoten var i vårt material av samma storleksordning som anges av andra författare (31, 84, 94).

Cholsyra/deoxycholsyrakvoten är en tidigare sällan använd parameter som här ställts i relation till 7- α -dehydroxyleringsgraden.

Fria gallsyror i duodenalinnehåll från friska försökspersoner kunde ej påvisas, vilket stämmer väl överens med de flesta andra undersökningar (13, 31, 84).

Taurocholatpoolens genomsnittliga storlek hos de undersökta normalpersonerna var $0,90 \pm 0,30$ (SD) g, dess halveringstid genomsnittligen $2,1 \pm 1,0$ (SD) dagar och den dagliga nysyntesen $0,32 \pm 0,14$ (SD) g. Något försök till beräkning av den totala gallsyrapoolens storlek och omsättningshastighet har ej gjorts av tidigare redovisade skäl. Jämfört med andra undersökningar av taurocholatpoolens omsättning där radioaktivt märkt taurocholat givits till friska försökspersoner (45, 75) finner vi i vårt material en något större taurocholatpool. Den dagliga nysyntesen

av taurocholat var i vårt material likaså något högre, medan halveringstiden i de olika undersökningarna ej var avsevärt skilda. Orsaken till dessa differenser är ej klarlagd. De beräknade regressionslinjerna för eliminationen av radioaktivt taurocholat från taurocholatpoolen har god linearitet med korrelationskoefficienter i de flesta fall mellan 0,96 och 0,99 och som lägst 0,92. Troligaste orsaken är skillnaden i matvanor. Den tidigare diskuterade något lägre glycin/taurinkvoten, som påvisats i vårt material kan också tyda på detta - en större andel av den totala gallsyrapoolen skulle alltså utgöras av taurinkonjugat. Detta stödes även av att vi fann en något högre daglig nysyntes av taurocholat, medan halveringstiden är väsentligen likstor i de olika undersökningarna.

Dekonjugeringshastigheten för taurocholat beräknades som skillnaden i eliminationshastighet mellan taurocholatets taurindel och dess gallsyradel. Hos de friska försökspersonerna befanns $10 \pm 6\%$ av taurocholatpoolen dagligen genomgå bakteriell dekonjugering i det enterohepatiska kretsloppet. Detta är i storleksordning med den dekonjugeringshastighet för taurocholat som Hepner et al. har visat medan deras undersökningar på glycocholatomsättningen visar en dekonjugeringshastighet för glycocholat som är mer än 3 ggr högre än för taurocholat (43, 45). Om viss resorption av det vid dekonjugeringen frigjorda radioaktiva taurinet sker, spädes detta mycket snabbt i organismens taurinpool och användes ej i signifikant utsträckning till rekonjugering i gallsyrapoolen. Detta bekräftas av att någon ^{35}S -radioaktivitet ej kunde påvisas i de taurinkonjugerade gallsyrorerna efter tillförsel av ^{35}S -märkt taurin till 4 personer.

$5,8 \pm 2,4\%$ av taurocholatpoolen hos friska individer genomgick varje dygn 7- α -dehydroxylering i det enterohepatiska kretsloppet.

Garbutt et al. finner en daglig 7- α -dehydroxyleringsgrad på 6% av taurocholatpoolen hos friska individer (35). Hepner et al. finner att 7- α -dehydroxyleringshastigheten av glycocholat är av samma storleksordning (43).

Såväl ^{35}S - som ^3H -radioaktivitet kunde påvisas i taurodeoxycholatfraktionen hos flera individer, vilket visar att 7- α -dehydroxylering kan ske utan föregående dekonjugering av gallsyran. Detta fynd konfirmeras av Hepner et al. i deras undersökning om glycocholatomsättningen (43), medan Norman fann att 7- α -dehydroxylering av glycocholat endast kunde ske efter dekonjugering (72).

GALLSALTSMODIFIKATIONER SOM ETIOLOGISK FAKTOR TILL GALLSTENSSJUKDOM.

Cholecystectomy är en av de inom allmänkirurgin vanligast förekommande operationerna i Sverige, årligen utföres mer än 35 000 sådana operationer i vårt land. Frekvensen av gallstenssjukdom i Sverige anses vara bland de högsta i världen och är troligen liksom i övriga industrialiserade länder i stigande (40). Enligt en autopsistudie från Malmö lider kvinnor över 40 år av gallsten i 52% medan frekvensen hos män i samma ålder är 29% (97).

Majoriteten av gallstenarna i västvärlden utgöres av kolesterolgallstenar. Patogenesen vid kolesterolgallstenssjukdom är ej klarlagd, men anses enligt nuvarande kunskaper bero på fysikaliskt kemiska förändringar i gallan ledande till att det i gallan utsöndrade kolesterollet ej kan hållas i lösning (51, 52, 53). I gallan ingående gallsyror och fosfolipider - framför allt lecitin - har förmågan att hålla kolesterol i vattenlösning genom att bilda miceller, små molekylaggregat med en lipofil kärna som bär kolesterol och ett hydrofilt skal, vilket möjliggör lösning i vatten. Micellernas förmåga att hålla kolesterol i lösning bestäms av koncentrationerna gallsyror och fosfolipider i gallan. Om innehållet av något av dessa ämnen minskar i gallan så att den s.k. kritiska micellära koncentrationen underskrides, blir gallan övermättad på kolesterol. Detta leder till risk för stenbildning, gallan blir lithogen. Utsöndringen av kolesterol och koncentrationen av kolesterol i gallan synes vara tämligen konstant, den påverkas ej av dietärt tillförd kolesterol och ej heller av serumkoncentrationen av kolesterol (42, 77).

Thureborn visade 1962 experimentellt att avbrott i det enterohepatiska kretsloppet resulterar i betydande förändringar av gallans sammansättning (90). Utsöndringen av såväl fosfolipider som gallsyror sjunker kraftigt inom 1-2 timmar efter avbrottet. Utförliga undersökningar av Scherstén och medarbetare har senare visat att utsöndring av fosfolipider i gallan till största delen styres

av gallsyrautsöndringen (70). Bourgués, Small och Dervichian har i ett flertal arbeten experimentellt fastställt kolesterollets löslighetsförhållanden i vatten vid olika koncentrationer av såväl kolesterol som fosfolipid och gallsyra. Vid en vattenhalt av 90% kan dessa löslighetsförhållanden illustreras i ett triangulärt koordinatsystem, där de olika koordinaterna utgöres av andelen kolesterol, fosfolipid och gallsyra. Den yta i detta koordinatsystem inom vilken kolesterol iakttogs micellärt löst fastställdes (11). I en senare studie visade Admirand och Small att gallblåsegalla från gallstenspatienter beskriven enligt denna modell var mättad eller övermättad med kolesterol (1). Dessa fynd har senare kunnat verifieras av andra forskargrupper och man har visat att såväl hepaticusgalla som gallblåsegalla hos dessa patienter är lithogen (86, 94). Det har dock även framkommit att en del patienter med kolesterolgallsten har galla som faller inom kolesterollets löslighetsområde (41). Varken Nakayama och van der Linden (68) eller Dam (22) kunde skilja gallstenspatienter från friska individer med hjälp av gallanalyser. Smallwood et al. fann vid upprepade gallundersökningar på gallstenspatienter, att levern endast intermittent utsöndrade galla, som var övermättad med kolesterol, och att man därför ej kunde draga några säkra slutsatser enbart av undersökningar av gallsammansättningen (87). Det har också visats att personer utan tecken på gallstenssjukdom kan utsöndra galla övermättad på kolesterol (15, 68, 79).

Vlahcevic et al. visade 1970 att patienter med kolesterolgallsten och fungerande gallblåsa har en mindre gallsyrapool än individer utan gallsten (94). Efter en serie av undersökningar huvudsakligen utförda på kvinnliga amerikanska indianer, tillhörande en stam med mycket hög gallstensincidens, anser sig denna forskargrupp ha visat, att genesen till gallstenssjukdom är en defekt i levern ledande till en minskad gallsyrapool samt en minskad utsöndring av gallsyror i gallan (94, 95).

Van der Linden påpekade 1971 att ett genomgående drag i fynden vid olika gallsyraundersökningar på kolesterolgallstenspatienter var en ökad andel av dihydroxygallsyror i galla från gallstenspatienter jämfört med gallfriska individer (92).

Med utgångspunkt från dessa fynd ansåg vi det värdefullt att studera taurocholatpoolens omsättning och kemiska transformation i det enterohepatiska kretsloppet hos gallstenspatienter. I delarbete II studeras taurocholat-omsättningen hos gallstenspatienter och i delarbete IV gallsyramönstret i galla från ductus hepaticus communis och gallblåsa hos patienter med och utan kolesterolgallsten.

10 patienter, 6 kvinnor och 4 män i åldrarna 26-61 år erhöll radioaktivt dubbelmärkt taurocholat, duodenalinnehåll upphämtades och analyserades på tidigare beskrivet sätt. Cholecystografi före gallsyraundersökningens början visade hos alla gallsten i fungerande gallblåsa. Ingen av försökspersonerna hade haft symptom tydande på cholecystit eller annan komplikation till sin gallstenssjukdom. 6 av patienterna opererades i anslutning till gallsyraundersökningen och man fann därvid tunnväggiga gallblåsor med kolesterolgallstenar.

Koncentrationen totala gallsyror i duodenalinnehåll var ej skild hos gallstenspatienter jämfört med kontrollpersonerna, glycin/taurinkvoten var likaledes oförändrad. 3 OH/2 OH-kvoten var däremot signifikant sänkt hos gallstenspatienterna medan cholsyra/deoxycholsyrakvoten var något lägre hos gallstenspatienterna, dock utan statistisk signifikans.

Taurocholatpoolens storlek var hos gallstenspatienterna genomsnittligen $0,35 \pm 0,17$ (SD) g jämfört med $0,90 \pm 0,30$ (SD) g hos kontrollgruppen ($p < 0,0025$).

Den dagliga nysyntesen av taurocholat var ej skild hos de båda grupperna. Omsättningshastigheten för taurocholatpoolen var däremot signifikant högre hos gallstensgruppen, $T_{1/2}$ för taurocholatpoolen var $1,1 \pm 0,5$ dagar för gallstenspatienterna jämfört med $2,1 \pm 1,0$ dagar för kontrollgruppen ($p < 0,005$).

Den dagliga dekonjugeringsgraden av taurocholatpoolen var högre hos gallstenspatienterna ($p < 0,05$) liksom 7- α -dehydroxyleringsgraden ($p < 0,0025$).

En minskad gallsyrapool hos patienter med kolesterolgallsten påvisades först Vlahcevic (94), verifieras av våra studier och har parallellt härmed och senare visats av flera olika forskargrupper (24, 46, 75). Orsaken till denna minskade gallsyrapool och betydelsen av den för bildningen av kolesterolgallsten har varit föremål för mycken diskussion (46, 73, 95). En patologiskt fungerande gallblåsa som på grund av gallsten har sämre upplagringsförmåga och koncentrationsförmåga kan innebära att tillförd radioaktivt märkt gallsyra ej blandas fullständigt i gallsyrapoolen, vilket leder till att man vid poolbestämning med användande av isotopspädningstekniken erhåller en falskt för liten pool. Detta är dock en mindre trolig orsak eftersom gallblåsorna hade normal funktion vid cholecystografi och vid operation befanns vara tunnväggiga, innehållande koncentrerad galla. Den goda lineariteten vid eliminationen av ingiven radioaktivitet talar likaledes för en komplett blandning av isotoperna i gallsyrapoolen.

Trots den mindre gallsyrapoolen har varken i våra eller övriga gruppers undersökningar (25, 75, 94) kunnat påvisas någon sänkning av den dagliga nysyntesen av gallsyror. Syntesen av gallsyror i levern styrs genom ett negativt feed-back-system av den mängd gallsyror som via portablodet återförs till levern från tarmen. Vid ett intakt enterohepatiskt kretslopp och en gallsyrapool som är konstant till sin storlek bestämmes därför gallsyrapoolens storlek av den hastighet med vilken den cirkulerar i det enterohepatiska kretsloppet. Man finner således en direkt proportionalitet mellan gallsyrapoolens storlek och halveringstiden för dess omsättning (57, 73). Detta talar starkt emot att defekt tarmfunktion med försämrad återresorption av gallsyror skulle vara en väsentlig orsak till uppkomsten av kolesterolgallsten hos dessa patienter.

Patienter med kolesterolgallsten har en ökad grad av metabolisering av de primära gallsyrorna i det enterohepatiska kretsloppet, ökad 7- α -dehydroxylering och i vårt material i de flesta fall även ökad dekonjugering. Liknande fynd har gjorts av andra forskargrupper (46). Det har också visats att cholecystectomerade patienter har en

ökad 7- α -dehydroxylerings- och dekonjugeringsgrad (46, 74) medan uppgifterna om gallsyrapoolens storlek efter cholecystectomi skiljer sig i olika material (3, 46, 75).

Den ökade graden av gallsyramodifikationer hos gallstenspatienter skulle kunna förklaras av en nedsatt gallblåsefunktion, mot detta talar således våra övriga resultat. En annan förklaring kan vara att patienter med kolesterolgallsten har en patologiskt förändrad bakterieflora i tarmen med ökad bakteriell metabolisering av gallsyror som följd. Det är dock svårt att förklara uppkomsten av en patologisk tarmbakterieflora hos en så stor del av populationen som gallstenspatienterna utgör. Dessa patienter har ej heller i övrigt tecken på en patologiskt förändrad tarmflora. Den mest sannolika orsaken till den ökade graden av gallsyramodifikationer är, att gallsyror på grund av en ökad cirkulationshastighet i det enterohepatiska kretsloppet kommer i ökad kontakt med den normala tarmbakteriefloran.

Van der Linden påpekar 1971 efter en genomgång av då tillgänglig litteratur, att galla från gallstenspatienter genomgående har visats ha en relativt större andel dihydroxygallsyror än personer utan gallsten, de har en lägre 3 OH/2 OH-gallsyrakvot (92). Detta har visats även vid senare undersökningar. Hepner et al finner att gallstenspatienter har en minskning av den totala gallsyrapoolen liksom av cholsyra- och chenodeoxycholsyrapoolerna medan deoxycholsyrapoolen ej var mindre hos gallstenspatienterna än hos kontrollmaterialet (46).

I arbete I finner vi en lägre 3 OH/2 OH-gallsyrakvot medan kvoten cholat/deoxycholat är något minskad, dock ej signifikant skild från kontrollgruppens värde. Trots denna diskrepans antog vi att den ökade andelen av dihydroxygallsyror hos gallstenspatienter är en följd av den ökade 7- α -dehydroxyleringsaktiviteten. För att ytterligare belysa denna fråga undersökte och jämförde vi hepaticusgalla och gallblåsegalla från gallstenspatienter respektive ulcus duodeni-patienter. Denna undersökning redovisas i arbete IV.

Två grupper av patienter undersöktes, den ena bestående av 18 patienter, 14 kvinnor och 4 män med okomplicerad gallstenssjukdom och röntgenologiskt väl fungerande gallblåsa. Den andra gruppen bestod av 13 patienter, 3 kvinnor och 10 män som på grund av ulcus duodeni-sjukdom opererades med selektiv proximal vagotomi. Under operationen samlades galla från gallblåsa och ductus hepaticus communis, varefter koncentrationerna av de olika gallsyrorerna bestämdes och molära kvoter mellan de olika gallsyrorerna beräknades. Det förelåg inga skillnader i hepaticusgallans sammansättning hos de båda grupperna. Gallblåsegallan hos gallstenspatienterna hade en lägre koncentration gallsyror än hos ulcus duodenipatienterna. 3 OH/2 OH-gallsyrakvoten var lägre i gallstenspatienternas gallblåsegalla än i ulcuspatienternas, medan cholat/deoxycholatkvoten ej var skild.

Galla för undersökning uppsamlades under operation vilket innebar att patienterna vid provtagningstillfället varit fastande sedan minst 10 timmar. Efter så lång tids fasta finns större delen av individens gallsyrapool samlad i gallblåsegallan, medan den galla som uppsamlas från ductus hepaticus huvudsakligen innehåller nysyntetiserade gallsyror.

För att jämföra varje individs nysyntetiserade hepaticusgallsyror med de gallsyror som efter cirkulation i det enterohepatiska kretsloppet fanns samlad i gallblåsan, divideras hepaticusgallans molära gallsyrakvoter med gallblåsegallans motsvarande kvoter. Vid jämförelse mellan de båda grupperna fann vi då att i förhållande till levergalla gallblåsegallan hos gallstenspatienter innehåller större andel dihydroxygallsyror, och att denna skillnad framför allt består i en ökning av andelen deoxycholat. Detta kan förklaras av den ökade 7- α -dehydroxyleringen hos gallstenspatienter.

I både arbete II och IV finner vi i duodenalinnehållet respektive gallblåsegalla signifikant sänkta 3 OH/2 OH-gallsyrakvoter hos gallstenspatienterna medan cholat/deoxycholatkvoterna i dessa begränsade material endast förefaller lägre dock utan att skillnaden är statistiskt signifikant. Detta kan förklaras av att patienter med

cholesterolgallsten har en kraftigare minskning av chenodeoxycholatpoolen än cholatpoolen. En hög koncentration deoxycholsyra i portablodet påverkar nysyntesen av chenodeoxycholsyra genom det negativa feed-back-systemet, medan cholsyrasyntesen ej påverkas av deoxycholsyra (56). Hos patienter med kolesterolgallsten finner man således en minskad taurocholatpool, som har en snabb cirkulation i det enterohepatiska kretsloppet, varvid den kommer i ökad kontakt med tarmbakteriefloran. Detta leder till ökad grad av dekonjugering och 7- α -dehydroxylering av taurocholaten med en ökad andel av deoxycholaten i den cirkulerande gallsyrapoolen. Detta kan i sin tur genom feed-back-påverkan leda till en minskad nysyntes av chenodeoxycholaten. Genom den ökade dehydroxyleringen av chenodeoxycholaten bildas lithocholsyra i ökad omfattning. Detta bidrar till den minskade chenodeoxycholatpoolen. Ett ökat återflöde av lithocholaten till levern anses även kunna ge inhibition av 12- α -hydroxyleringen av kolesterol och därigenom ge minskad gallsyrsyntes (67).

TAUROCHOLATOMSÄTTNINGEN EFTER TRUNCAL VAGOTOMI MED PYLOROPLASTIK ELLER ANTRUMRESEKTION.

Truncal vagotomi kombinerad med avflödesbefrämjande ingrepp på ventrikeln har varit en av de vanligaste kirurgiska behandlingsformerna vid ulcus duodeni. Ingreppet kan emellertid medföra icke önskvärda bieffekter i form av steatorré, svårbehandlad diarré samt med stor sannolikhet ökad risk för gallstensbildning (60, 93).

Ett samband mellan ventrikelkirurgi och förekomsten av kolesterolgallsten har ursprungligen föreslagits av Major och Suren 1947 (59). Fletcher och Clark fastslår i en översiktsartikel 1968, att det ej finns några absolut säkra bevis, men att truncal vagotomi förefaller leda till ökad risk för gallstensbildning (33). Clave och Gaspar finner i ett material 5 år efter truncal vagotomi gallsten hos nära 3 ggr det förväntade antalet av patienterna (16). Även andra författare anser det sannolikt att truncal vagotomi medför ökad risk för gallstensbildning (65, 69, 85).

Postvagotomidiarréens etiologi är okänd. I svårare form drabbar den endast 1-2% av truncalt vagotomerade patienter, men ändrade avföringsvanor är vanligt efter vagotomi (7). Vagotomidiarréen har kliniskt många likheter med den s.k. choleretiska diarréen, som förekommer vid sjukdomar i terminala ileum (2, 50).

I avsikt att belysa det eventuella sambandet mellan truncal vagotomi och en ökad förekomst av kolesterolgallsten hos dessa patienter undersöktes taurocholatomsättningen hos en grupp patienter opererade med truncal vagotomi och pyloroplastik eller antrumresektion. 8 patienter, 2 kvinnor och 6 män i åldern 29-55 år undersöktes. 5 av dem hade opererats med truncal vagotomi och pyloroplastik och de andra 3 med vagotomi och antrumresektion, samtliga till följd av benign duodenalsårssjukdom. Inga tecken på sjukdom i gallvägarna noterades före eller efter operationen. Gallsyraundersökningen utfördes 2-4 år efter operationen. Samtliga patienter var vid god hälsa, hade ej bukbesvär eller diarré. Tecken på malabsorption förelåg ej. Insulintest utförd postoperativt visade att vagotomien var komplett i samtliga fall.

Taurocholatomsättningen studerades på det sätt som tidigare beskrivits och resultaten jämfördes med kontrollgruppens beskriven i delarbete I. Inga skillnader kunde påvisas mellan gruppernas gallsyrakoncentrationer i duodenalinnehåll. De molära gallsyrakvoterna var ej skilda från kontrollgruppens. Hos vagotomipatienterna var taurocholatpoolens storlek i genomsnitt $0,59 \pm 0,18$ g och således mindre än kontrollgruppens ($p = 0,01$). Den dagliga nysyntesen var ej skild medan taurocholatpoolens halveringstid var $1,2 \pm 0,5$ dagar jämfört med $2,1 \pm 0,5$ dagar hos kontrollgruppen ($p = 0,01$). Såväl den dagliga dekonjugeringen ($p < 0,01$) som den dagliga 7- α -dehydroxyleringen ($p < 0,01$) var ökad hos vagotomipatienterna.

Patienter som opererats med truncal vagotomi i kombination med pyloroplastik eller antrumresektion har således tecken på ökad bakteriell konvertering av taurocholatpoolen - ökad såväl dekonjugering-som dehydroxyleringsgrad liksom en minskad gallsyrapool. De iakttagna förändringarna visar påtaglig likhet med de förändringar i taurocholatomsättningen man finner hos patienter med kolesterolgallsten.

Vid truncal vagotomi delas motoriska nervtrådar till gallblåsan. En truncal vagotomi leder till att gallblåsan får större vilovolym och sänkt tonus men troligen ej försämrad koncentrationsförmåga (90, 82). En förändrad gallblåsefunktion kan sannolikt ej förklara den förändrade taurocholatomsättningen hos dessa patienter. Den efter tillförsel av en fettrik provmåltid uppsamlade duodenalsaften hos vagotomipatienterna skiljer sig icke från normalpersonernas vare sig i fråga om volym eller koncentration gallsyra. Den rätlinjiga eliminationen av märkt taurocholat som man finner även hos vagotomipatienterna talar också emot en försämrad gallblåsefunktion.

Ökad utsöndring av gallsyror via faeces hos vagotomerade patienter har påvisats av flera forskargrupper (2). Såväl patienter med som utan diarrésymptom efter vagotomi har visats ha ökade gallsyraförluster och då framför allt ökad utsöndring av dihydroxygallsyror i faeces. De ökade förlusterna av gallsyror till colon har angivits som en möjlig orsak till postvagotomidiarré (2). I många fall har också behandling med cholestyramin varit framgångsrik mot diarrén (18).

Denerveringen av tunntarmen orsakar en förändring av tunntarmsmotiliteten (17, 61) vilket i kombination med ändrade pH-förhållanden skulle kunna ge utveckling av en patologisk tunntarmsflora. Undersökningar av tunntarmsbakteriefloran hos patienter med postvagotomi-diarré har dock ej med säkerhet kunnat visa någon varaktig förändring av tarmbakteriefloran (2, 12, 89).

Vid såväl gallstenssjukdom som efter truncal vagotomi finner man således en patologiskt förändrad taurocholat-omsättning med ökad grad av bakteriell konvertering av taurocholatpoolen i det enterohepatiska kretsloppet. Dessa fynd stöder förmodandet att truncal vagotomi innebär ökad risk för bildning av kolesterolgallsten.

GALLSTENSETIOLOGISK DISKUSSION.

Cholesterolgallsten är en folksjukdom i den industrialiserade delen av västvärlden. I Sverige anses mer än 50% av alla kvinnor över 50 års ålder vara drabbade av gallstenssjukdom. I flertalet afrikanska och asiatiska länder är däremot kolesterolgallsten relativt sällsynt. Dock anses nu förekomsten öka snabbt bland befolkningen i den industrialiserade delen av Japan.

Cholesterolgallsten uppkommer genom försämrade löslighetsförhållanden för kolesterol i gallan, framför allt beroende på rubbningar i gallsyraomsättningen. Orsaken till den förändrade gallsyraomsättningen är dock ej klarlagd.

I föreliggande studier har visats att patienter med okomplicerad gallstenssjukdom har en minskad taurocholatpool med snabbare omsättning än normalt, samt att taurocholatpoolen genomgår ökad grad av bakteriell 7- α -dehydroxylering och dekonjugering i det enterohepatiska kretsloppet. Resultaten verifieras av samtidiga undersökningar av andra forskargrupper.

Vlahcevic påvisade 1970 minskad gallsyrapool hos kvinnliga gallstenspatienter tillhörande en nordamerikansk indianstam med mycket hög gallstensincidens (94). Efter en serie undersökningar konkluderar man att en defekt gallsyrasyntes i levern är orsak till den minskade gallsyrapoolen och till en låg gallsyrautsöndring i gallan (94, 95). Det kan dock ej anses säkert att dessa resultat är representativt för kolesterolgallstenens genes i gemen.

Low-Beer och Pomare visade att vid intakt enterohepatisk cirkulation är gallsyrapoolens storlek beroende av den hastighet med vilken poolen cirkulerar i det enterohepatiska kretsloppet, och att en minskad gallsyrapool därför ej behöver innebära en minskad gallsyrautsöndring i gallan (57).

Ökad grad av bakteriell konvertering av gallsyrorna i det enterohepatiska kretsloppet hos gallstenspatienter kan förklaras av en patologisk bakterieflora i gallvägar eller tarm. Bakteriell infektion i gallvägarna är en gammal hypotes som nu är avförd som väsentlig uppkomstmekanism för kolesterolgallsten. Det är också föga troligt att en patologisk tarmbakterieflora skulle vara orsaken till gallstenssjukdomen. Dessa patienter har ej andra symptom tydande på förändrad tarmbakterieflora, och det är också svårt att tänka sig uppkomstmekanismen till en sådan hos så stor del av befolkningen. Troligast är därför, att de ökade bakteriella förändringarna av gallsyrapoolen beror på en ökad kontakt mellan denna och den normala tarmbakteriefloran.

Dietära faktorer som förklaring till gallstenssjukdomen är en gammal hypotes för vilken det finns mycket stöd (39). Djurexperimentellt kan man framkalla gallsten genom förändringar i kosten framför allt genom en ensidig tillförsel av socker (81).

Den geografiska fördelningen av gallstenssjukdomen talar även för dietära faktorer som orsak. Gemensamt för den industrialiserade delen av västvärlden, där gallstenssjukdomen vanligast förekommer, är att kosten innehåller hög halt av kolesterol och fett, speciellt mättat fett, är rikt på högraffinerade kolhydrater och fattig på vegetabiliska fibrer.

Trots omfattande studier har aldrig med säkerhet kunnat påvisas något samband mellan gallsyraomsättningen och födans innehåll av fett eller kolesterol (42, 77).

Hill et al. jämförde steroidutsöndringen hos friska individer i USA, Storbritanien, Uganda, Indien och Japan och fann hos de afroasiatiska grupperna mindre mängd deoxycholat utsöndrat i faeces (47). Detta tolkades bero på ökad mängd växtfibrer i kosten hos dessa befolkningsgrupper.

Med utgångspunkt från dessa fynd har Pomare och Heaton undersökt gallsyrametabolismen hos friska individer, gallstenspatienter och cholecystectomerade före och efter tillförsel av vetekli i kosten (76). Man finner att ökad

halt vegetabiliska fibrer i form av vetekli i kosten ger en kraftigt minskad 7- α -dehydroxylering hos individer med intakt gallblåsefunktion. Författarna anger som möjliga förklaringar till sina fynd att den ökade fiberhalten i tarminnehållet förändrar tarmbakteriefloran, att den fysikalisk-kemiska miljön i tarmlumen förändras med en inhibering av 7- α -dehydroxylaset som följd, eller att avföringens ökade volym gör att tarmbakterierna kommer i minskad kontakt med gallsyrorerna. På grund av att man ej får motsvarande minskning av 7- α -dehydroxyleringsaktiviteten vid ökad tillförsel av fiber i kosten till gallstensopererade, anser man att fibrernas "bulkeffekt" är den troligaste orsaken till effekten på gallsyraomsättningen.

Resultaten av våra undersökningar ger således tillsammans med de fynd Pomare och Heaton redovisar stöd för Burkitt's hypotes att en minskad fiberhalt i kosten ger ökad risk för utveckling av gallstenssjukdom (14).

SAMMANFATTNING.

Spårdoser av radioaktivt dubbelmärkt taurocholat, ^{35}S -tauro-7- ^3H -cholat gavs till friska försökspersoner, till patienter opererade med truncal vagotomi och pylo-roplastik eller antrumresektion. Under de följande 7 dagarna uppsamlades duodenalinnehåll, som analyserades med avseende på koncentration gallsyra och radioaktivitet efter tunnskiktskromatografisk separation av de skilda gallsyraklasserna.

Eliminationen av såväl taurinets som gallsyraskelettets radioaktivitet befanns följa första ordningens kinetik. Taurocholatpoolens storlek och omsättning bestämdes. Skillnaden mellan de båda isotopernas elimination från den kombinerade taurocholat- och taurodeoxycholatpoolen nyttjades som ett mått på dekonjugeringshastigheten. Den ökade relativa andelen gallsyraradioaktivitet i deoxycholatfraktionerna kunde nyttjas som ett mått på 7- α -dehydroxyleringshastigheten.

Taurocholatpoolens storlek, som hos friska individer uppmättes till $0,9 \pm 0,3$ g, var hos gallstenspatienterna minskad till 1/3 och hos truncalt vagotomerade till 2/3. Halveringstiden för taurocholatpoolen var hos friska individer $2,1 \pm 1,0$ dagar och hos såväl gallstenspatienter som hos vagotomerade sänkt till drygt hälften. Någon skillnad i den dagliga nysyntesen av taurocholat kunde ej påvisas mellan de olika grupperna. Hos friska individer genomgår per dag c:a 10% av taurocholatpoolen dekonjugering och c:a 6% 7- α -dehydroxylering. Hos såväl gallstenspatienter som truncalt vagotomerade iakttoogs ökad dekonjugering och 7- α -dehydroxylering, störst hos gallstenspatienter.

Gallstenspatienterna hade lägre 3 OH/2 OH-gallsyrakvot än friska individer, i övrigt påvisades inga skillnader mellan de molära gallsyrakvoterna.

Gallblåsegalla och galla uppsamlad från ductus hepaticus communis undersöktes hos patienter med och utan gallstenssjukdom. Molära kvoterna mellan olika gallsyror bestämdes.

3 OH/2 OH-gallsyrakvoten var lägre i gallblåsegalla hos gallstenspatienterna. Vid jämförelse mellan gallblåsegalla och ductus hepaticus-galla hos de båda grupperna fann vi i gallstenspatienternas gallblåsegalla ökad andel deoxhcholat. Detta förklaras av en ökad 7- α -dehydroxylering hos gallstenspatienterna. Genesen till den förändrade taurocholatomsättningen vid kolesterolgallsten diskuteras.

"ACKNOWLEDGEMENTS".

Mitt varma tack vill jag framföra till:

Professor Stig Bengmark för icke sviktande intresse och ovärderligt stöd.

Professor Bengt Borgström för uppmuntran och goda råd.

Docent Bo Arnesjö för entusiastisk handledning, ovärderlig hjälp och stort tålamod.

Fru Birgit Persson för förnämligt laboratoriearbete.

Fru Anita Andersson och fröken Agneta Berglund för utmärkt sekreterarhjälp.

Jan Strömblad för hjälp med tryckningsarbetet.

Statens Medicinska Forskningsråd (anslag No 14X-4286, 04P-4289 och 19X-3912) och

Medicinska Fakulteten, Lunds Universitet, vilka genom ekonomiska bidrag stött detta arbete.

REFERENSER.

1. Admirand, W.H. & Small, D.M. J. Clin. Invest. 1968, 47, 1043.
2. Allan, J.G., Gerskowitch, V.P. & Russel, R.J. Brit. J. Surg. 1974, 61, 516.
3. Almond, H.R., Vlahcevic, Z.R., Bell, C.C., Gregory, D.H. & Swell, L. New. Engl. J. Med. 1973, 289, 1213.
4. Aries, V., Crowther, J.S., Drasar, B.S. & Hill, M.J. Gut 1969, 10, 575.
5. Aries, V. & Hill, M.J. Biochim. Biophys. Acta 1970, 202, 526.
6. Aries, V. & Hill, M.J. Biochim. Biophys. Acta 1970, 202, 535.
7. Barnes, A.D. & Cox, A.G. in After Vagotomy (eds. J.A. Williams & A.G. Cox) Butterworths, London, 1969.
8. Bergström, S. & Danielsson, H. in Handbook of Physiology, sect. 6, vol. V (ed. C.F. Code) American Physiological Society, Washington, 1968.
9. Bergström, S., Danielsson, H. & Samuelsson, B. in Lipid Metabolism (ed. K. Block) J. Wiley and sons Inc., New York, 1960.
10. Borgström, B. Acta Med. Scand. 1974, 196, 1.
11. Bourgués, M., Small, D.M. & Dervichian, D.G. Biochim. Biophys. Acta 1967, 144, 189.
12. Browning, G.G., MacKay, C. & Buehand, K.A. Gut 1969, 10, 1047.
13. Bruusgaard, A. Clin. Chim. Acta 1970, 28, 495.
14. Burkitt, D.P., Walker, A.R.P. & Painter, N.S. Jama 1974, 229, 1068.
15. Cahlin, E., Jönsson, J., Nilsson, S. & Scherstén, T. Scand. J. Gastroent. 1973, 8, 449.
16. Clave, R.A. & Gaspar, M.R. Am. J. Surg. 1969, 118, 169.
17. Code, C.F. & Schlegel, J.F. Rendiconti di Gastroenterologia 1973, 5, 34.

18. Condon, J.R., Robinson, V., Suleman, M.I., Fan, V.S. & McKeown, M.D. *Brit. J. Surg.* 1975, 62, 309.
19. Cowen, A.E., Korman, M.G., Hofman, A.F. & Cass, O.W. *Gastroenterology* 1975, 69, 59.
20. Cowen, A.E., Korman, M.G., Hofmann, A.F., Cass, O.W. & Coffin, S.B. *Gastroenterology* 1975, 69, 67.
21. Dam, H. *Am. J. Med.* 1971, 51, 596.
22. Dam, H., Kruse, J., Kallehauge, H.E., Hartkopp, O.E. & Krogh Jensen, M. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1966, 18, 385.
23. Danielsson, H. in *Bile Salt Metabolism*. Charles C. Thomas Publishers, Springfield, USA, 1969.
24. Danielsson, H., Eneroth, P., Hellström, K., Lindstedt, S. & Sjövall, J. *J. Biol. Chem.* 1963, 238, 2299.
25. Danzinger, R.G., Hofmann, A.F., Thistle, J.L. & Schoenfield, L.J. *J. Clin. Invest.* 1973, 52, 2809.
26. Dietschy, J.M. & Wilson, J.D. *New Engl. J. Med.* 1970, 282, 1128.
27. Dietschy, J.M. & Wilson, J.D. *New Engl. J. Med.* 1970, 282, 1179.
28. Dietschy, J.M. & Wilson, J.D. *New Engl. J. Med.* 1970, 282, 1241.
29. Dowling, R.H., Bell, G.D. & White, J. *Gut* 1972, 13, 415.
30. Eneroth, P. *J. Lipid Res.* 1963, 4, 11.
31. Fausa, O. *Scand. J. Gastroent.* 1974, 9, 567.
32. Fischer, M.M. & Yousef, I.M. *Canad. M.A.J.* 1973, 109, 190.
33. Fletcher, D.M. & Clark, C.G. *Brit. J. Surg.* 1968, 55, 895.
34. Fletcher, D.M. & Clark, C.G. *Brit. J. Surg.* 1969, 56, 103.
35. Garbutt, J.T., Wilkins, R.M., Lack, L. & Tyor, M.P. *Gastroenterology* 1970, 59, 553.

36. Garbutt, J.T., Lack, L. & Tyor, M.P. *Am. J. Clin. Nutr.* 1971, 24, 218.
37. Heaton, K.W. *Gut* 1969, 10, 857.
38. Heaton, K.W. & Read, A.E. *Brit. Med. J.* 1969, 3, 494.
39. Heaton, K.W. *Bile Salts in Health and Disease*. Churchill Livingstone, Edinburgh and London, 1972.
40. Heaton, K.W. *Clinics in Gastroenterology* 1973, 2, 67.
41. Heller, F. & Bouchier, J.A.D. *Gut* 1973, 14, 83.
42. Hellström, K. *Acta Physiol. Scand.* 1965, 63, 21.
43. Hepner, G.W., Hofmann, A.F. & Thomas, P.J. *J. Clin. Invest.* 1972, 51, 1889.
44. Hepner, G.W., Hofmann, A.F. & Thomas, P.J. *J. Clin. Invest.* 1972, 51, 1898.
45. Hepner, G.W., Sturman, J.A., Hofmann, A.F. & Thomas, P.J. *J. Clin. Invest.* 1973, 53, 433.
46. Hepner, G.W., Hofmann, A.F., Malagelada, J.R., Szczepanik, P.A. & Klein, P.D. *Gastroenterology* 1974, 66, 556.
47. Hill, M.J., Crowther, J.S., Drasar, B.S., Hawksworth, G., Aries, V. & Williams, R.E.O. *Lancet* 1971, 1, 95.
48. Hofmann, A.F. *J. Lipid Res.* 1961, 3, 127.
49. Hofmann, A.F. in *Handbook of Physiology*, sect. 6, vol. V (ed. C.F. Code) American Physiological Society, Washington, 1968.
50. Hofmann, A.F. *Arch. Int. Med.* 1972, 130, 597.
51. Hofmann, A.F. & Hofmann, N.E. *Gastroenterology* 1974, 67, 314.
52. Iwata, T. & Yamasaki, K. *J. Biochem.* 1964, 56, 424.
53. Jacobsen, J.G. & Smith, L.H. *Physiol. Rev.* 1968, 48, 424.
54. Lindstedt, S. *Acta Physiol. Scand.* 1957, 40, 1.
55. Lindstedt, S. *Ark. Kemi* 1957, 11, 145.
56. Low-Beer, T.S., Pomare, E.W. & Morris, J. *Nature (new Biol.)* 1972, 238, 215.

57. Low-Beer, T.S. & Pomare, E.W. Brit. Med. J. 1973, 2, 338.
58. MacKay, C. Brit. J. Surg. 1975, 62, 505.
59. Major, C.L.H. & Suren, T.J.M. Brit. Med. J. 1947, 2, 8,
60. Malagelada, J.R., Go, V.L.W. & Summerskill, W.H.J. Gastroenterology 1974, 66, 22.
61. Maric, F. & Code, C.F. Rendiconti di Gastroenterologia 1973, 5, 35.
62. McLeod, G.M. & Wiggins, H.S. Lancet, 1968, 1, 873.
63. Mekhjian, H.S. & Phillips, S.F. Gastroenterology 1970, 59, 120.
64. Mekhjian, H.S., Phillips, S.F. & Hofmann, A.F. J Clin Invest. 1971, 50, 1569.
65. Miller, M.C. Canad. M.A.J. 1968, 98, 350.
66. Mosbach, E.H. Arch. Int. Med. 1972, 130, 478.
67. Nari, P.P., Garcia-Lilis, C. & Mendeloff, A.J. J. Nutr. 1970, 100, 698.
68. Nakayama, F. & van der Linden, W. Acta Chir. Scand. 1970, 136, 605.
69. Nielsen, J.R. Surgery, 1964, 56, 909.
70. Nilsson, S. & Scherstén, T. Gastroenterology 1969, 57, 525.
71. Norman, A. Ark. Kemi 1955, 8, 331.
72. Norman, A. Scand. J. Gastroent. 1970, 5, 231.
73. Northfield, T.C. & Hofmann, A.F. Gut 1975, 16, 1.
74. Pomare, E.W. & Heaton, K.W. Gut 1973, 14, 753.
75. Pomare, E.W. & Heaton, K.W. Gut 1973, 14, 885.
76. Pomare, E.W. & Heaton, K.W. Brit. Med. J. 1973, 4, 262.
77. Quintao, E., Grundy, S.M. & Ahrens. E.H. J. Lipid. Res. 1971, 12, 233.
78. Redinger, R.N. & Small, D.M. Arch. Int. Med. 1972, 130, 618.

79. Schaffer, E.A., Braasch, J.W. & Small, D.M. New Engl. J. Med. 1972, 287, 1317.
80. Schefer, S. Hauser, S. Bekersky, I. & Mosbach, E.H. J. Lipid Res. 1970.
81. Scherstén, T. Acta Chir. Scand. 1967, suppl. 373, 3.
82. Scherstén, T., Nilsson, S. & Cahlin, E. Scand. J. Gastroent. 1970, 5, 473.
83. Schiff, L., Carey, J.B. & Dietschy, J.M. Bile Salt Metabolism. Charles C. Thomas Publishers, Springfield, USA, 1969.
84. Sjövall, J. Clin. Chim. Acta 1960, 5, 33.
85. Sheen, P-C. Jap. J. Surg. 1971, 1, 19.
86. Small, D.M. & Rapo, S. New Engl. J. Med. 1970, 283, 53.
87. Smallwood, R.A., Jablonski, P. & Watts, J.Mc.K. Brit. Med. J. 1972, 4, 263.
88. Tabaqchali, S. & Booth, C.C. Lancet 1966, 2, 12.
89. Tinker, J., Hoffbrand, A.V., Mitchison, R.S., Tabaqchali, S. & Cox, A.G. S. Afr. Med. J. 1971, 45, 1258.
90. Thureborn, E. Acta Chir. Scand. 1962, Suppl. 303.
91. Turnberg, L.A. & Anthony-Mote, A. Clin. Chim. Acta 1969, 24, 253.
92. van der Linden, W. Gastroenterology 1971, 60, 1144.
93. Williams, E.J. & Irvine, W.T. Lancet 1966, 1, 1053.
94. Vlahcevic, Z.R., Bell, C.C. & Swell, L. Gastroenterology 1970, 59, 62.
95. Vlahcevic, Z.R., Bell, C.C., Gregory, D.H., Baker, G., Juttijudata, P. & Swell, L. Gastroenterology 1972, 62, 73.
96. Vlahcevic, Z.R., Miller, J.R., Farrar, J.T. & Swell, L. Gastroenterology 1971, 61, 85.
97. Zahor, Z., Sternby, N.H., Kagan, A., Vanecek, R. & Bichert, A.M. Scand. J. Gastroent. 1974, 9, 3.

PRINTING
ILLUSTRATION DEPARTMENT
DEPARTMENT OF SURGERY
UNIVERSITY OF LUND
1973